



6004-87. MUTACIONES *MISSENSE* EN FILAMINA C COMO POSIBLE CAUSA DE MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA Y NO COMPACTADA

Diego Segura Rodríguez, Francisco José Bermúdez-Jiménez, Laura Pertejo Manzano, Rosa Macías Ruíz, José Manuel Oyonarte-Ramírez, Miguel Álvarez-López, Luis Tercedor-Sánchez y Juan Jiménez-Jáimez del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Resumen

Introducción y objetivos: El gen FLNC codifica la filamina C, proteína que se expresa en músculo cardíaco y esquelético. Mutaciones en este gen se han asociado a miopatías esqueléticas y más recientemente se han relacionado con miocardiopatías y muerte súbita. Nuestro objetivo es describir el fenotipo de una serie de casos de miocardiopatías (restrictiva/no compactada) con mutaciones *missense* en FLNC.

Métodos: Presentamos una serie de 3 pacientes con miocardiopatía primaria (tabla) sin relación de parentesco entre sí, en los que tras realizar estudio genético mediante secuenciación masiva en paralelo se identifica una única mutación, *de novo*, *missense* y en heterocigosis en todos los casos, en el gen FLNC.

Resultados: El paciente 1, se trata de un varón de 36 años, diagnosticado de miocardiopatía primaria a los 28 años (solapamiento miocardiopatía no compactada (MNC) y miocardiopatía hipertrófica (MH)), portador de la variante Arg2340Trp. El paciente 2 es un varón de 46 años, diagnosticado de miocardiopatía restrictiva (MR) desde los 30 años, identificándose variante Glu2334Lys. El paciente 3 es un varón de 3 años diagnosticado desde el nacimiento de MNC con patrón restrictivo portador de la variante Pro2301Leu. Se realizó estudio genético de la variante a todos los familiares de primer grado de cada paciente, resultando negativo para la variante *missense* para FLNC, confirmándola como mutación *de novo*. La filamina C está formada por una región de unión a actina, 2 regiones bisagra y un dominio con 24 repeticiones de inmunoglobulina-like (figura). Las variantes *missense* observadas en esta serie, se encuentran en localizadas en la misma inmunoglobulina-like (posición 21) y en aminoácidos muy próximos entre sí (2.300-2.350 aminoácido), lo que puede tener implicación en la patogénesis de la mutación. Aún no existe evidencia suficiente que apoye esta hipótesis, sin embargo, se trata de una variante a tener en cuenta en futuras investigaciones.



Estructura básica de la filamina C humana.

Características clínicas, genéticas y diagnósticas de cada paciente

Paciente	1	2	3
Edad, años	36 años	46 años	3 años
Sexo	Varón	Varón	Varón
Fecha test genético	20/02/2015	02/06/2016	11/08/2016
Gen	FLNC	FLNC	FLNC
Variante	Arg230Trp	Glu2334Lys	Pro2301Leu
Familiares estudiados, n	3	5	3
Familiares afectados, n	0	0	0
Método diagnóstico genético	Secuenciación masiva	Secuenciación masiva	Secuenciación m
	242 genes	20 genes	37 genes
Ecocardiografía	Solapamiento miocardiopatía no compactada/hipertrófica	Miocardiopatía restrictiva	Solapamiento miocardiopatía n compactada/restr
Fracción eyección ventrículo izquierdo	Ligeramente reducida	Normal	Normal
Electrocardiograma	Ritmo sinusal. BCRDHH.	Fibrilación auricular. BCRDHH.	Ritmo sinusal. Bloqueo incompleto de rama derecha
	Descenso ST inferolateral 2 mm		
Retención tardía gadolinio(RTG)	No disponible	RTG negativo	No disponible
Holter	TVNS (4 y 13 latidos)	Ausencia arritmias ventriculares	No disponible
CPK (U/L)	312	141	No disponible

GGT (U/L)	60	432	No disponible
Ergometría	Buena capacidad funcional. Sin arritmias.	No realizada	No realizada
Marcapasos/DAI	DAI monocameral en prevención primaria	No	No
Trasplante cardiaco	No	Lista de espera (insuficiencia cardiaca derecha)	No

BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha; RTG: retención tardía gadolinio; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; CPK: creatinafosfoquinasa; GGT: gamma-glutamyl-transferasa; DAI: desfibrilador automático implantable

Conclusiones: Existen ciertas dudas en la literatura acerca de la patogenicidad de las variantes *missense* en FLNC. Nuestra serie ilustra que su presencia podría relacionarse con trastornos miocárdicos con expresión fenotípica variada, desde MNC, MR, MH o solapamiento de estas entidades. Dada la escasa evidencia actual, son necesarios más estudios clínicos y funcionales que caractericen mejor estas variantes de la región 21 y su posible patogenicidad.